

PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

Ibrutinibe

Indicação: Leucemia Linfocítica Crônica

NATS UNIFESP-DIADEMA

São Paulo, abril de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Ibrutinibe para leucemia linfocítica crônica

Local e data: São Paulo, abril de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS UNIFESP-D (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema)

Potenciais conflitos de interesse: Os autores e os colaboradores do NATS UNIFESP-Diadema relatam não ter nenhum conflito de interesse para elaboração desse Parecer Técnico-Científico (PTC).

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) e do linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)?

Contextualização sobre a doença: LLC e LLPC são considerados manifestações diferentes da mesma doença, uma neoplasia linfoide, de progressão lenta, com a gradual substituição de linfócitos normais por cancerosos. É considerada uma das leucemias mais prevalentes em adultos e frequentemente se desenvolve em pessoas acima de 65 anos de idade. Pacientes com deleção do cromossomo 17 ou mutação de TP53 apresentam pior prognóstico mesmo com o tratamento.

Caracterização da tecnologia:

Ibrutinibe é um inibidor covalente da tirosina quinase de Bruton (BTK), componente de receptores que participam da sinalização responsável pela proliferação e sobrevivência de células B tumorais. É uma droga órfã para o tratamento de pacientes que desenvolveram LLC, com ou sem deleção do cromossomo 17p ou mutação do gene TP53, usada como tratamento de primeira linha ou em pacientes já refratários/ recidivados. Possui registro na ANVISA desde 2015, com indicação aprovada para o tratamento de LLC.

Comparadores: Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis no SUS ou placebo.

Avaliações prévias da tecnologia: Até o momento não existem relatórios da CONITEC avaliando o uso do ibrutinibe, nem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deste mesmo órgão norteando o processo de cuidado da LLC.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso do ibrutinibe especificamente em caso de LLC, devendo-se alertar que a avaliação do ibrutinibe para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste PTC.

Busca e análise de evidências científicas: Busca nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), DARE, MEDLINE, Embase e LILACS. Para inclusão foram consideradas revisões sistemáticas que

avaliaram a eficácia e/ou a segurança do ibrutinibe no tratamento de LLC e/ou LLPC para pacientes nunca tratados ou para pacientes previamente tratados. A qualidade metodológica das revisões foi avaliada pela ferramenta o AMSTAR-2.

Estudos incluídos: Foram incluídas 4 revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e/ou a segurança do Ibrutinibe no tratamento de LLC e/ou LLPC comparado com placebo ou alternativas terapêuticas. Somente uma das revisões (Pula 2018) apresentou alta qualidade, todas as demais (Sorensen 2017, Xu 2018 e Zhang 2016) tem qualidade criticamente baixa e não avaliaram o risco de viés nos estudos primários. Em todas as revisões, somente três ensaios clínicos que avaliaram ibrutinibe foram identificados. Dois incluindo pacientes previamente tratados (RESONATE e HELIOS) e um incluindo apenas pacientes que não tinham passado por tratamento anterior (RESONATE-2).

Breve justificativa para a recomendação: Há escassez de ensaios clínicos que avaliaram o ibrutinibe no tratamento de pacientes, tanto como primeira quanto segunda ou terceira linha de tratamento. Apesar disso, os resultados são favoráveis ao ibrutinibe tanto em eficácia quanto segurança, e o fato de ser uma opção de tratamento administrado por via oral. Além disso, há poucas opções para os pacientes que apresentem deleção do cromossomo 17 ou mutação TP53 ou ainda pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina. O ibrutinibe demonstrou resultados positivos tanto para sobrevida livre de progressão (PFS) quando sobrevida global (OS) mesmo para esses subgrupos.

Conclusão: A recomendação para o uso de ibrutinibe para pacientes não tratados previamente é fraca a favor. Para pacientes não tratados e que apresentem deleção do cromossomo 17, mutação TP53, a recomendação é forte a favor devido a pobre resposta desses pacientes às demais opções terapêuticas. Para pacientes previamente tratados que apresentem deleção do cromossomo 17, mutação TP53, ou inelegibilidade para o tratamento com fludarabina, a recomendação é forte a favor.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	7
Contexto (objetivo e motivação).....	8
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	10
Descrição da condição.....	10
Descrição da tecnologia.....	17
<i>Aspectos regulatórios</i>	17
<i>Informações econômicas</i>	18
<i>Disponibilidade no SUS</i>	18
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	18
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	19
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	21
Critérios de inclusão de estudos	21
Critérios de exclusão de estudos	21
Busca por estudos.....	21
Seleção dos estudos	22
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	22
Apresentação dos resultados	22
RESULTADOS.....	23
Resultados da busca.....	23
Fluxograma do processo de seleção até os estudos incluídos.	23
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	23
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	34
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade.....	37

Considerações gerais relacionadas à segurança.....	42
RECOMENDAÇÕES.....	Error! Bookmark not defined.
Situação da tecnologia no Brasil e no mundo.....	44
CONCLUSÕES	14
Conclusões finais de efetividade e segurança	14
REFERÊNCIAS.....	44

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMSTAR-2: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews- 2*
(ferramenta para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas)

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCR: receptor antigênico das células B

BR: bendamustina e rituximabe

BTK: Tirosina quinase de Bruton

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DAE: Descontinuação devido a Evento Adverso

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

EAM: Evento Adverso a Medicamento

EMA: *European Medicine Agency*

FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe

FDA: *Food and Drug Administration*

HR: *Hazard ratio* (razão de chances)

LLC: leucemia linfocítica crônica

LLPC: linfoma linfocítico de pequenas células

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OR: *Odds ratio* (razão de chance)

QV: qualidade de vida

SG: Sobrevida global

RR: Risco relativo

RS: Revisão sistemática

SG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida livre de progressão

Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do ibrutinibe para tratamento de leucemia linfocítica crônica (incluindo subgrupo de linfoma linfocítico de pequenas células - LLPC). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do ibrutinibe quando comparado a qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis ou placebo. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do ibrutinibe especificamente para leucemia linfocítica crônica (incluindo subgrupo de linfoma linfocítico de pequenas células - LLPC), devendo considerar-se que a avaliação do ibrutinibe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde³.

Pergunta estruturada

O ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento da leucemia linfocítica crônica e/ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), incluindo aqueles com Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC)

I – Ibrutinibe

C – Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis ou placebo

O – Sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevivência global (SG), qualidade de vida e eventos adversos ao medicamento (EAM)

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Definição

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia linfoide que atinge o sistema hematopoiético, apresentando progressão lenta durante a qual os linfócitos cancerosos vão gradualmente substituindo as células normais; se assintomática, os pacientes são apenas monitorados⁴. A taxa de sobrevivência após 5 anos é de 83%, embora essa medida possa variar de acordo com o estágio da doença⁵. Somente uma pequena parcela evoluiu para linfomas agressivos (linfoma difuso de células B grandes ou Hodgkin)⁶. A morte decorre da falta de capacidade de produção de células normais em quantidade suficiente para transporte de oxigênio, combate a infecções e promover a coagulação⁷.

O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e a LLC são considerados manifestações diferentes da mesma doença, já que não foram identificados determinantes da diferenciação celular que faça a distinção entre essas condições⁸. O LLPC também apresenta progressão lenta, tendo prognóstico e tratamento semelhante ao da LLC. A principal diferença entre LLC e LLPC é que no caso da LLC são identificados linfócitos anormais no sangue e na medula óssea enquanto no LLPC esses são encontrados, predominantemente, nos gânglios linfáticos e na medula óssea⁹. Uma análise de série de casos de LLC ou LLPC, incluindo 2.126 pacientes tratados entre 1985 e 2005 em um centro especializado no Texas, mostrou que as anormalidades citogenéticas, resultados clínicos e evolução da doença não foram idênticos, mas muito similares. Os autores concluíram que pacientes com LLC e LLPC deveriam ser tratados de forma semelhante¹⁰.

Aspectos epidemiológicos

A LLC é considerada uma das leucemias mais prevalente em adultos acima de 65 anos⁹. A mediana da idade no diagnóstico é de 72 anos e a maioria dos pacientes são homens¹¹. Dados epidemiológicos mostram que, na população em geral, 4,2 por 100.000 habitantes por ano desenvolvem LLC¹². Em indivíduos com mais 80 anos de idade, o número sobe para 30 por 100.000 por ano¹². É mais frequente em países da Europa e América do Norte, sendo rara em países asiáticos⁹. Estima-se que, em 2019, 20.720 pessoas sejam diagnosticadas com LLC nos Estados Unidos e que 43.930 pessoas morram em decorrência da doença¹³. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que 10.800 casos novos de leucemia sejam diagnosticados entre 2018 e 2019 e que cerca de um quarto dos casos seja de LLC¹⁴.

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico de LLC e LLPC pode ser feito por meio de exames laboratoriais (hemograma completo e análise de sangue periférico), citometria de fluxo, exames de imagem (caracterizando o aumento de tamanho dos linfonodos) e genéticos (presença ou ausência de genes ligados ao desenvolvimento do câncer)¹¹. Para exames laboratoriais, geralmente é aceito valores de leucocitose acima de 10.000 linfócitos/mm³ e a presença de células B anormais no sangue periférico¹⁵. A citometria de fluxo é utilizada principalmente para análise e contagem das células presentes na medula óssea e linfonodos. Pode também identificar a presença de marcadores CD38, que são moléculas presentes na superfície de células B e estão intimamente ligadas com a ativação e proliferação destas e sua presença pode estar associada a agressividade da doença¹⁶. Já os exames genéticos são utilizados para a verificação de cromossomos (através de técnicas de FISH ou citogenética) e análise de anticorpos para verificar a agressividade da doença (alteração do gene da cadeia pesada variável das imunoglobulinas ajudam na identificação do grau de agressividade da doença)¹⁵.

Aspectos prognósticos

Alguns fatores como a contagem de linfócitos no sangue e medula óssea, o número de glóbulos vermelhos e de plaquetas, assim como o tamanho do baço e do fígado, influenciam o prognóstico e determinam o estadiamento da doença¹¹. Em um estudo que avaliou prontuários de 2.126 pacientes tratados entre 1985 e 2005, a deleção 17p ou 6q com ou sem outras anormalidades citogenéticas, idade de pelo menos 60 anos, beta2-microglobulina de pelo menos 2 mg/L, albumina menor que 3,5 g/dL e creatinina igual ou acima de 1,6 mg/dL foram considerados preditores de pior prognóstico da doença, resultando em tempo de sobrevivência mais curto¹⁰. A deleção do cromossomo 17 ou deleção/mutação do gene TP53 são hoje os mais importantes marcadores de prognóstico⁷. Isso porque o gene p53 codifica um fator de transcrição que contribui para supressão de alterações genéticas e, conseqüentemente, supressão de tumor, estando alocado no cromossomo 17⁷. Por outro lado, a hipermutação somática no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV) confere prognóstico favorável à medida que indica doença indolente¹⁷.

Classificação

Os pacientes diagnosticados com LLC podem ser classificados dependendo do risco da doença (baixo, intermediário e alto) utilizando-se de dois sistemas de estadiamento clínico que são mundialmente aceitos, Binet e Rai. São usados há mais de 30 anos e considerados como ótimos parâmetros na prática clínica, embora nenhum destes sistemas seja capaz de aferir com precisão o prognóstico dos pacientes¹⁸. No Brasil, assim como em outras partes do mundo, não há um consenso sobre qual o melhor sistema, sendo que a escolha destes varia entre os serviços de oncoterapia¹⁸.

As mutações genéticas mais comuns entre pacientes diagnosticados com LLC são deleção do cromossomo 13q (cerca de 55% dos casos) e aquisição do cromossomo 12 (trissomia 12, em 10 a 20% dos casos). Mutações adicionais ou alterações cromossômicas adquiridas durante o curso da leucemia, podem tornar a doença mais agressiva e resistente ao tratamento. Embora existam outras alterações genéticas, as mais frequentemente adquiridas durante a doença, sobretudo nos últimos estágios, são a deleção do cromossomo 11q (cerca de 10% dos casos) e do cromossomo 17p (em 5 a 8% dos casos)¹⁹.

Tratamento

A deleção 17p ou mutações no alelo TP53, o que leva a maior agressividade do tumor²⁰. Pacientes com deleção 17p ou mutação de TP53 apresentam pior prognóstico mesmo depois de tratados com a combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR)²¹. Esse é o motivo pelo qual a Sociedade Britânica de Hematologia recomenda que os pacientes sejam testados para mutação ou deleção do TP53 antes de decidir a farmacoterapia²².

A quimioimunoterapia tem prolongado a vida de pacientes com LLC, principalmente aqueles sem deleção do 17 e/ou mutação do TP53 já que esses respondem melhor ao tratamento^{23,24}. Apesar disso, permanece como uma doença incurável, sendo que a maioria dos pacientes acabam recidivando e alguns são refratários ao tratamento²⁵. Nesse contexto, a sobrevida livre de progressão (*progression-free survival* – PFS; o período durante e após o tratamento em o que o paciente vive com a doença, mas não piora¹), é tão importante quando a sobrevivência global (*overall survival* - OS).

As opções de tratamento para LLC dependem de fatores como idade, estadiamento ou até mesmo recidiva da doença⁹. Uma vez que quase 90% dos pacientes com LLC apresentam uma ou mais comorbidades, a avaliação dos riscos e benefícios potenciais do tratamento precisam ser considerados com cautela, sobretudo os eventos adversos aos medicamentos (EAM)²⁶.

A fludarabina é o principal fármaco para o tratamento de LLC, tanto por sua efetividade quanto pelo baixo custo. No entanto, até 37% dos pacientes tratados serão refratários ao tratamento e não responderão à fludarabina como terapia de resgate. Se combinada ao rituximabe, ainda assim 10% não respondem a esse esquema terapêutico^{27,28}. A combinação de FCR apresenta boa resposta terapêutica, sendo um dos tratamentos de escolha. No entanto, uma parcela dos pacientes é inelegível ao tratamento com fludarabina, uma purina, que pode apresentar alta toxicidade, incluindo efeitos negativos como infecções severas e alteração da função renal^{29,30}. Para os pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina são recomendados os fármacos anti-CD20 associados a clorambucil²².

¹ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pfs>

O ibrutinibe tem ganhado destaque nas discussões sobre o tratamento de LLC tanto por ser uma alternativa terapêutica (sobretudo aos pacientes com del 17p e/ou mutação TP53 como para pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina), como também por ser um medicamento de administração oral. No entanto, o fato de o tratamento com ibrutinibe ser mais longo do que com as demais alternativas terapêuticas (a terapia continua até o desenvolvimento de intolerância, progressão da doença ou morte do paciente) e seu custo muito alto limita o acesso dos pacientes a essa tecnologia, tendo sido avaliado e discutido por vários países como Reino Unido, China e Canadá, por exemplo^{21,31-33}.

Não há protocolo clínico no SUS para tratamento de LLC, portanto não há um posicionamento do Ministério da Saúde e a escolha do tratamento fica sob responsabilidade do médico e instituição onde o paciente está sendo tratado. Na saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) deliberou, em seu parecer N°27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018, que os operadores de saúde devem oferecer o ibrutinibe aos pacientes que apresentem LLC com deleção de 17p, que receberam no mínimo um tratamento anterior.

A versão de 2019 do guia da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda o Ibrutinibe como primeira opção para todos os casos de LLC, independentemente da depleção 17p e se o paciente fez tratamento anterior⁶. Já o guia da *British Society for Haematology* recomenda FCR como terapia inicial para pacientes em boas condições físicas, sem tratamento anterior e sem alteração no alelo TP53, sendo essa uma opção terapêutica aprovada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido) e considera bendamustina e rituximabe (BR) como uma alternativa terapêutica aceitável se FCR for contraindicado devido a comorbidades ou idade avançada, por exemplo²². Para pacientes mais debilitados, recomenda clorambucil-obinutuzumabe ou clorambucil-ofatumumabe, ambos aprovados pelo NICE, tendo a BR como opção terapêutica²². Nesses casos, o Ibrutinibe seria uma opção terapêutica aceitável, no entanto não há aprovação do NICE para sua utilização²¹; sendo o tratamento aprovado apenas nos casos em que o paciente apresentar alteração do TP53²². A combinação de idelalisibe e rituximabe seria uma alternativa aceitável se o uso de Ibrutinibe for considerado inapropriado – como para pacientes com doença cardíaca importante ou aqueles recebendo antagonistas de vitamina K²². O Ibrutinibe também é recomendado para pacientes previamente tratados com imunoterapia sem sucesso terapêutico²². A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) atualizou seu guia em 2017^{4,11}, e recomenda o Ibrutinibe como primeira linha para os pacientes com deleção ou mutação de TP53⁴ e opção terapêutica para pacientes debilitados, mesmo na ausência de mutação do gene TP53⁴.

Descrição da tecnologia

O ibrutinibe é uma molécula inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK) e essa inibição ocorre através de uma ligação covalente entre o fármaco e um resíduo de cisteína (CYS-481) presente no sítio ativo da BTK. A BTK, por sua vez, é uma quinase que desempenha um importante papel na sinalização do receptor antigênico das células B (BCR) e das vias de receptor de citocina, levando a ativação de vias de circulação, quimiotaxia e adesão de células B³⁴. O BCR está intimamente envolvido na patogênese de várias patologias ligadas a células B como linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). O bloqueio da BTK pelo ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B cancerígenas³⁵.

As reações adversas mais comumente apresentadas ($\geq 20\%$) durante o uso de ibrutinibe nos estudos clínicos foram: diarreia, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculoesquelética, náusea, erupção cutânea e febre³⁵. As reações adversas de graus 3 e 4 mais comuns apresentadas ($\geq 5\%$) foram: neutropenia, pneumonia, trombocitopenia e neutropenia febril. Fadiga e dor abdominal também foram reportadas durante os estudos clínicos³⁵.

Aspectos regulatórios

O ibrutinibe (Imbruvica®) foi aprovado nas agências sanitárias da Europa (EMA), Brasil (ANVISA) e Estados Unidos (FDA) em 2014, 2015 e 2016, respectivamente.

As indicações aprovadas no Brasil são:

- Linfoma de célula do manto (LCM) em pacientes adultos que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe;
- Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC);
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW) em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior ou em combinação com

rituximabe em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior ou sem tratamento;

- Linfoma de zona marginal (LZM) em pacientes refratários ou recidivados que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica;
- Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) em pacientes que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

Informações econômicas

O custo mensal do Ibrutinibe comparado com o custo mensal das tecnologias disponíveis no SUS para tratamento de LLC está demonstrado na tabela abaixo. Os preços unitários foram obtidos do Banco de Preços em Saúde e o valor representa a média de compra nos últimos 18 meses.

Quadro 1. Custo do tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica com Ibrutinibe, considerando a posologia recomendada e o preço (Banco de Preços em Saúde, BPS)

	Preço Unitário	Posologia recomendada	Estimativa de custo mensal
Ibrutinibe comprimido 140mg	R\$ 324,65	1 comprimido 3 vezes ao dia	R\$87.656,77

Disponibilidade no SUS

O ibrutinibe (Imbruvica®) não faz parte do rol de medicamentos disponibilizados no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O ibrutinibe (Imbruvica®) deve ser oferecido, obrigatoriamente, pelas operadoras de saúde a pacientes que apresentem LLC com deleção de 17p, que receberam no mínimo um tratamento anterior, como publicado no Parecer Técnico N°27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018, da ANS.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

As terapias indicadas por guias de prática clínica internacionais e que estão disponíveis hoje no Brasil para o tratamento de LLC são combinações de dois ou mais medicamentos. Essas combinações têm como objetivo aumentar a eficácia em comparação a abordagem de monoterapia, pois tem como alvo vias de sinalização de uma forma caracteristicamente sinérgica ou aditiva. Esta abordagem reduz potencialmente a resistência ao tratamento, proporcionando benefícios terapêuticos³⁶.

A seguir, um descritivo de cada um dos fármacos disponíveis no Brasil e seus respectivos mecanismos de ação³⁵:

- Rituximabe é um anticorpo monoclonal que se liga no antígeno CD20 presente na superfície das células B tumorais, promovendo sua apoptose;
- Fludarabina é um nucleotídeo fluorado que, em sua forma ativa, age inibindo DNA polimerase alfa, ribonucleotídeo redutase e DNA primase, resultando em inibição da síntese de DNA;
- Ciclofosfamida é um agente alquilante que se liga ao DNA da célula tumoral promovendo apoptose desta;
- Clorambucil é um agente alquilante que interfere na replicação do DNA da célula tumoral e induz a apoptose através da acumulação do p53 e ativação do promotor de apoptose;
- Bentamustina é um derivado bifuncional de mecloretamina e forma ligações covalentes com porções nucleofílicas ricas em elétrons, levando à morte celular por várias vias. A bendamustina é ativa contra células quiescentes e em divisão;
- Obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal (subclasse IgG1) que se liga ao antígeno CD20 presente na superfície de células B tumorais, causando a lise destas células através da ativação do sistema complemento, de efetores imunológicos (citocinas citotóxicas, fagocitócitos) e da via de sinalização de morte celular;
- Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal que se liga tanto na porção extracelular menor quanto na maior do antígeno CD20 presente na superfície da célula B tumoral, levando a lise celular.

No **Quadro 2** são apresentados alguns cenários de tratamento da LLC e respectivos custos.

Quadro 2. Custo do tratamento empregando as alternativas terapêuticas ao Ibrutinibe disponíveis no Brasil, mais comumente empregadas no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica.

	Preço Unitário	Posologia recomendada	Estimativa de custo mensal
Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximabe (FCR**)	Fludarabina 50mg, frasco-ampola – R\$528,00 Ciclofosfamida, 200mg – R\$8,99/frasco-ampola Rituximabe 10mg/mL – R\$1.311,40 /frasco com 10mL	F: 42mg C: 425mg R: 212mg	R\$:4.489,17
Bendamustina + Rituximabe (BR**)	Bendamustina*100 mg – R\$1.563,20/frasco- ampola Rituximabe 10mg/mL – R\$1.311,40 /frasco com 10mL	B: 102mg R: 212mg	R\$: 5.497,00
Clorambucil+ Obinutuzumabe	Clorambucil 2mg – R\$1,05/comprimido Obinutuzumabe, concentração:25 mg/mL, solução injetável: R\$15.999,22/frasco 40mL	C: 35mg O: 4000mg	R\$: 64.033,63
Clorambucil + Ofatumumabe**	Clorambucil 2mg – R\$1,05/comprimido Ofatumumabe* 20 mg/mL – 3 frasco- ampola com 5 ml – R\$1,712,78 Ofatumumabe* 20 mg/mL –frasco-ampola com 50 ml – R\$5.709,27	C: 35mg Of: 1300mg	R\$: 7.458,80

**preços não disponíveis no Banco de Preços em Saúde, foi consultado o preço máximo de venda ao governo, sem impostos, estabelecido pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Consulta em 29/03/2019.*

***Para calcular a superfície corporal, utilizou-se dos parâmetros considerados universais: 1,6m de altura e 70kg.*

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, reportando resultados referentes aos desfechos de efetividade (SLP e SG) e segurança (EAM) para pacientes com LLC e/ou LLPC, nunca tratados ou previamente tratados, com ou sem depleção do cromossomo 17 e/ou mutação no gene TP53. Devido à escassez de estudos, foram incluídas todas as revisões, independentemente do comparador e se o ibrutinibe foi administrado como monoterapia ou em combinação a outros fármacos.

Critérios de exclusão de estudos

Não foram incluídas as revisões que não apresentavam resultados para o ibrutinibe separadamente, ou seja, aquelas que avaliavam os desfechos considerando a classe dos inibidores da via de sinalização do receptor de células B (ibrutinibe e idelasibe). Também foram excluídas as revisões sistemáticas que agruparam pacientes com outras doenças como linfoma de células do manto, por exemplo.

Busca por estudos

Bases de dados

- Busca eletrônica: foram identificadas revisões sistemáticas nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), DARE, MEDLINE (via PubMed), Embase e LILACS (via Biblioteca Virtual em saúde, BVS) em 08/02/2019. Não foi realizada busca manual por revisões sistemáticas.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca usadas para cada base de dados eletrônica, tal qual ela foi rodada, são apresentadas no **Anexo A**.

Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando o programa Mendeley[®]. As divergências, quando necessário, foram discutidas até atingir um consenso. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também realizada por dois revisores independentes. Os estudos incluídos foram as revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e/ou a segurança do ibrutinibe no tratamento de LLC e/ou LLPC para pacientes nunca tratados ou para pacientes previamente tratados.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

As revisões sistemáticas incluídas tiveram sua qualidade metodológica avaliada empregando-se a ferramenta AMSTAR-2³⁷.

Apresentação dos resultados

Os resultados foram apresentados para cada uma das populações: que tenham passado por tratamento prévio de LLC e/ou LLPC, tendo sido refratários ao tratamento ou apresentado recidiva; e pacientes nunca tratados anteriormente. Sempre que disponível, as informações para subpopulações de interesse foram descritas, como pacientes com ou sem depleção do cromossomo 17 e/ou mutação do gene TP53, de maior gravidade, idosos e aqueles sem mutação IgVH, por exemplo. Foram descritas as características dos estudos primários e das populações incluídas em cada estudo primário, tais como desenho do estudo, participantes (n), intervenções comparadas (número de participantes que recebeu cada uma). Para cada RS foram descritos os resultados para os desfechos avaliados, incluídos nesse PTC

(sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), qualidade de vida (QV) e eventos adversos do medicamento (EAM).

RESULTADOS

Resultados da busca

Foram identificados 1885 registros inicialmente. Após a leitura de títulos e resumos, apenas 11 publicações foram consideradas potencialmente elegíveis. Dessas, sete foram excluídas: Caldeira 2019³⁸, O'Brien 2018³⁹, Tillman 2018⁴⁰, Caron 2017⁴¹ e Leong 2016⁴², pois analisaram estudos primários que incluíram pacientes com outras doenças além de LLC e LLCP, Molica 2018⁴³ por não apresentar os dados especificamente para o Ibrutinibe e Thompson 2016⁴⁴ por ser um resumo de congresso incluindo estudos primários já analisados nas revisões sistemáticas incluídas. Dessa forma, quatro revisões sistemáticas foram incluídas nesse PTC (Pula 2018⁴⁵, Sorensen 2017⁴⁶, Xu, 2018²⁴ e Zhang 2016⁴⁷) – como pode ser observado no fluxograma, apresentado no **Anexo B**.

Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Pacientes tratados previamente

O **Quadro 3** apresenta as principais características e resultados das revisões sistemáticas incluídas nesse PTC e dos respectivos estudos primários para pacientes previamente tratados (recidiva ou refratários ao tratamento inicial). Foram identificadas apenas duas RS^{45,46}, sendo que agrupavam pacientes em uso de diferentes esquemas terapêuticos e uma fez comparação indireta por meio de metanálise em rede⁴⁶.

Pacientes sem tratamento prévio

Em relação aos pacientes não tratados previamente, apenas uma RS foi identificada – como pode ser observado no **Quadro 4**. Essa RS²⁴ incluiu 15

ensaios clínicos e fez comparação indireta do ibrutinibe a diferentes regimes terapêuticos e em vários subgrupos.

O **Quadro 5** apresenta os resultados de uma RS que incluiu estudos primários com pacientes tratados previamente ou não⁴⁷. Nesse caso, serão apresentados os resultados apenas para os eventos adversos ao medicamento (EAM).

Quadro 3. Resultados das revisões sistemática para pacientes tratados previamente (por recidiva ou serem refratários ao tratamento inicial).

Revisão sistemática	Características dos estudos primários incluídos na comparação referente ao ibrutinibe	Resultados	Interpretação
<p>Pula, 2018⁴⁵</p> <p>A metanálise incluiu dois ensaios clínicos, agrupando os resultados para o grupo do ibrutinibe e para o grupo comparador (ofatumumabe ou Bendamustina+ Rituximabe + Placebo), independentemente da associação com outros fármacos e da presença ou não de mutações</p>	<p>RESONATE³⁴</p> <p>Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes com doença não refratária ao tratamento, que podiam ter recebido 1 tratamento prévio e com diferentes níveis de gravidade da LLC, pacientes para os quais a terapia com análogo de purina fosse inapropriado (devido ao curto intervalo livre de progressão após quimioimunoterapia ou doenças coexistentes, idade ≥ 70 ou del 17p).</p> <p>Em uma mediana de 16 meses de acompanhamento, 61% dos pacientes com ofatumumabe haviam passado para o braço de Ibrutinibe o que pode resultar em subestimação do benefício de sobrevida real do Ibrutinibe</p> <p>Comparação de Ibrutinibe (420mg/dia; 195 pacientes) x Ofatumumabe (300 mg na semana 1, seguido por uma dose de 2000 mg por semana durante 7 semanas e depois a cada 4 semanas durante 16 semanas; 196 pacientes)</p> <p>Número de pacientes randomizados: 391; Número de perdas de seguimento: 103 (26,3%)</p> <p>HELIOS⁴⁸</p> <p>Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego. Incluiu pacientes adultos, com doença linfonodal mensurável (> 1,5 cm) por tomografia computadorizada, e tinham doença recidivante ou refratária após uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica consistindo de pelo menos dois ciclos de um regime contendo quimioterapia, um status de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0-1 e função adequada da medula óssea, fígado e rim.</p> <p>Comparação de Bendamustina+Rituximabe ((bendamustina: 70 mg / m (2) por via intravenosa nos dias 2-3 no ciclo 1 e dias 1-2 em ciclos 2-6; rituximabe: 375 mg / m</p>	<p>SLP</p> <p>HR: 0,21 (IC95%: 0,17 – 0,27)</p> <p>SG</p> <p>HR: 0,54 (IC95%: 0,37 – 0,79)</p>	<p>SLP</p> <p>Maior com o ibrutinibe</p> <p>SG</p> <p>Maior com o ibrutinibe</p>

<p>Sorensen, 2017⁴⁶</p> <p>Comparação indireta, tendo como base o estudo RESONATE. Foi realizada metanálise em rede analisando os resultados de dois ensaios clínicos que apresentavam resultados para ibrutinibe e/ou ofatumumabe. Devido a diferença no perfil dos pacientes incluídos em ambos os estudos primários, foi realizada análise de sensibilidade incluindo apenas o subgrupo de pacientes do RESONATE³⁴ com características semelhantes aos incluídos no estudo OMB11424⁴⁹, ou seja, com maior gravidade do quadro clínico</p>	<p>(2) no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m (2) no dia 1 dos ciclos 2-6 por um máximo de seis ciclos) + Placebo ou Ibrutinibe (420mg/dia) Número de pacientes randomizados: 578; Número de perdas de seguimento: 275 (47,6%)</p> <p>RESONATE³⁴ Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes com doença não refratária ao tratamento, que podiam ter recebido 1 tratamento prévio e com diferentes níveis de gravidade da LLC, pacientes para os quais a terapia com análogo de purina fosse inapropriado (devido ao curto intervalo livre de progressão após quimioimunoterapia ou doenças coexistentes, idade ≥ 70 ou del 17p). Em uma mediana de 16 meses de acompanhamento, 61% dos pacientes com ofatumumabe haviam passado para o braço de ibrutinibe o que pode resultar em subestimação do benefício de sobrevida real do ibrutinibe Comparação de ibrutinibe (420mg/dia; 195 pacientes) x ofatumumabe (300 mg na semana 1, seguido por uma dose de 2000 mg por semana durante 7 semanas e depois a cada 4 semanas durante 16 semanas; 196 pacientes) Número de pacientes randomizados: 391 Número de perdas de seguimento: 103 (26,3%)</p> <p>OMB11424⁴⁹ Ensaio clínico randomizado, controlado e aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes refratários ao tratamento com a fludarabina, que já tinham passado por pelo menos 2 tratamentos prévios, com maior gravidade da doença. Comparação de ofatumumabe (300 mg na semana 1; 2000 mg nas semanas 2,3,4,5,6,7,8,12,16,20,24; 79 pacientes) e outros tratamentos a escolha dos médicos (escolha do médico; detalhes de posologia não relatados; 43 pacientes)</p>	<p>SLP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinibe vs comparadores (todos os pacientes) HR: 0,06 (IC95%: 0,04–0,11) • Ibrutinibe vs comparadores (pacientes mais graves) HR: 0,04 (IC95%: 0,02–0,11) <p>SG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinibe vs comparadores (todos os pacientes) HR: 0,25 (IC95%: 0,12–0,54) • Ibrutinibe vs comparadores (pacientes mais graves) HR: 0,11 (IC95%: 0,03–0,46) 	<p>SLP Maior com ibrutinibe</p> <p>Maior com ibrutinibe</p> <p>SG Maior com ibrutinibe</p> <p>Maior com ibrutinibe</p>
--	---	--	--

IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR = hazard ratio; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.

Quadro 4 – Resultados para os desfechos incluídos nesse Parecer Técnico-Científico, para pacientes nunca tratados previamente.

Revisão Sistemática	Características dos estudos primários incluídos na comparação referente ao Ibrutinibe	Resultados	Interpretação
<p>Xu, 2018²⁴</p> <p>Comparação indireta, tendo como base o estudo RESONATE-2. Foi realizada metanálise em rede analisando os resultados de quinze ensaios clínicos comparáveis.</p>	<p>RESONATE-2⁵⁰ - Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina (idosos apresentando comorbidades). Excluiu pacientes com del 17. Comparação de Ibrutinibe (420mg/dia; 136 pacientes) x Clorambucil (0.5 mg/Kg nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias, que poderia ser aumentado para 0,8 mg/Kg se não houvesse níveis tóxicos intoleráveis; 133 pacientes).</p>	<p>POPULAÇÃO GERAL SLP¹ Ibrutinibe x Clorambucil: HR: 0,16 (0,08 – 0,31) Fludarabina: HR: 0,19 (0,09 – 0,38) Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,82 (0,35 – 1,88)</p>	<p>POPULAÇÃO GERAL SLP¹ Maior com ibrutinibe na comparação com as seguintes opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clorambucil ✓ Fludarabina ✓ Fludarabina+Clorambucil ✓ Clorambucil+Rituximabe ✓ Ofatumumabe+Clorambucil ✓ Bendamustina+Rituximabe
	<p>COMPLEMENT1⁵¹ - Ensaio clínico randomizado, controlado multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina (Comparação de Ofatumumabe + Clorambucil: 10 mg/m² nos dias 1-7 por ciclo de clorambucil + 300 mg de Ofatumumabe no 1º dia do ciclo 1 e 1000 mg no dia 8 do ciclo 1. Nos ciclos subsequentes, 1000 mg de ofatumumabe no dia 1; 221 pacientes) a Clorambucil (10 mg/m² nos dias 1-7 por ciclo; 226 pacientes).</p>	<p>Fludarabina+Clorambucil: HR: 0,38 (0,18 – 0,78) Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,72 (0,32-1,61) Bendamustina: HR: 0,71 (0,31 – 1,65) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,33 (0,15 – 0,71)</p>	<p>Resultado similar, sem diferença estatisticamente significativa para todas as demais comparações, ou seja, para os comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obinutuzumabe + Clorambucil ✓ Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe ✓ Bendamustina
	<p>CLL11⁵² - Ensaio clínico randomizado, controlado multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina. Comparação de Obinutuzumabe + Clorambucil (0.5 mg/Kg de clorambucil nos dias 1 e 15 em cada ciclo + 1000 mg de Obinutuzumabe nos dias 1, 8, e15 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos 2 a 6; 238 pacientes) a Rituximabe + Clorambucil (0.5 mg/Kg de clorambucil nos dias 1 e 15 em cada ciclo de + 375 mg/m² BSI no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 até 6 de Rituximabe; 233 pacientes) a Clorambucil (0.5 mg/Kg nos dias 1 e 15 em cada; 118 pacientes).</p>	<p>Ofatumumabe+Clorambucil: HR: 0,28 (0,13 – 0,63) Bendamustina+Rituximabe: HR: 0,55 (0,24 – 1,28) SG Ibrutinibe x Clorambucil: HR: 0,16 (0,04 – 0,56) Fludarabina: HR: 0,15 (0,04 – 0,53) Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,41 (0,09 – 1,70)</p>	<p>SG Maior com ibrutinibe na comparação com as seguintes opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clorambucil ✓ Fludarabina ✓ Fludarabina+Clorambucil ✓ Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe ✓ Ofatumumabe+Clorambucil
	<p>Knauf, 2012⁵³ - Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto. Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina. Comparação de Bendamustina (100 mg/m²/dia nos dias 1 e 2 a cada 4 semanas; 162 pacientes) a Clorambucil [0,8 mg/kg nos dias 1 e 15 (ou doses divididas dias 1 e 2 e 15–16 para comodidade do paciente) a cada 4 semanas; 157 pacientes].</p>	<p>Fludarabina+Clorambucil: HR: 0,14 (0,04 – 0,52) Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,20 (0,05 – 0,79)</p>	<p>Resultado similar, sem diferença estatisticamente significativa para todas as</p>

<p>MaBLE^{#54} – Resumo de congresso sobre ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto. Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina. Comparação de Bendamustina + Rituximabe (90 mg/m² ou 70 mg/m² nos dias 1 e 2 nos ciclos 1 a 6 + 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 1 a 6; 178 pacientes) a Clorambucil + Rituximabe (10 mg/m² nos dias 1 a 7 nos ciclos 1 a 6 + 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 1 a 6; 178 pacientes; 179 pacientes).</p>	<p>Bendamustina: HR: 0,21 (0,06 – 1,05) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,27 (0,06 – 1,05) Ofatumumabe+Clorambucil: HR: 0,18 (0,04 – 0,71) Bendamustina+Rituximabe: HR: 0,30 (0,06 – 1,29)</p>	<p>demais comparações, ou seja, para os comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obinutuzumabe + Clorambucil ✓ Bendamustina ✓ Clorambucil+Rituximabe ✓ Bendamustina+Rituximabe
<p>Mulligan, 2014⁵⁵ –Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto. Inclui pacientes virgens de tratamento com CLL sintomática ou progressiva que requer tratamento, com classificação de binet B,C ou estágio A sintomático progressivo, com expectativa de vida acima de 6 meses. Comparação de Clorambucil (10 mg/m²/dia por 10 dias; 77 pacientes), Fludarabina (25 mg/m²/dia por 5 dias IV ou 40 mg/m² /dia por 5 dias por via oral; 74 pacientes) e 5 mg/m² /dia por 5 dias iv/2 h ou por subcutâneo ou 10 mg/m²/dia por 5 dias por via oral; 72 pacientes. Os 3 braços foram repetidos durante 6 ciclos de 28 dias cada.</p>	<p>DAE Ibrutinibe x Clorambucil: 0,32 OR (0,08 – 1,18) Obinutuzumabe + Clorambucil: 0,31 OR (0,05 – 2) Clorambucil+Rituximabe: 0,66 OR (0,1 – 4,31) Ofatumumabe+Clorambucil: 0,31 OR (0,05 – 1,9) Bendamustina: 0,08 OR (0,01 – 0,6) Fludarabina: 0,46 OR (0,07 – 2,99) Fludarabina+Clorambucil: 0,21 OR (0,03 – 1,74) Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe: 0,21 OR (0,02 – 2,35)</p>	<p>DAE Resultado só foi estatisticamente significativo para a comparação com Bendamustina (monoterapia), sendo favorável ao ibrutinibe</p> <p>Para todas as outras comparações, não foi identificada diferença estatisticamente significativa</p>
<p>CLL4⁵⁶ - Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado. Inclui pacientes virgens de tratamento, com expectativa de vida acima de 6 meses e classificados com a escala Binet no estágio C e no estágio B se tiveram uma rápida progressão da doença ou sintomas evidenciados por linfonodos e órgãos aumentados, havendo sintomas graves. Os pacientes em estágios iniciais foram incluídos se tivessem sintomas de estágio B. Comparação de Fludarabina (25 mg/m² IV/diariamente/30 minutos por 5 dias;182 pacientes) ou Fludarabine + Ciclofosfamida (30 mg/m²/30minutos/dia por 3 dias, 250 mg/m²/dia/30minutos por 3 dias IV, respectivamente;180 pacientes). Ambos braços de tratamento foram repetidos por 6 ciclos de 28 dias.</p>	<p><u>POPULAÇÃO INELEGÍVEL PARA O TRATAMENTO COM FLUDARABINA</u> SLP¹ Ibrutinibe x Clorambucil: HR: 0,16 (0,09 – 0,28) Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,85 (0,44 – 1,61) Bendamustina: HR: 0,70 (0,36 – 1,37) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,35 (0,19 – 0,65)</p>	<p><u>POPULAÇÃO INELEGÍVEL PARA O TRATAMENTO COM FLUDARABINA</u> SLP¹ Maior com ibrutinibe na comparação com as seguintes opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clorambucil ✓ Clorambucil+Rituximabe ✓ Ofatumumabe+Clorambucil <p>Resultado similar, sem diferença estatisticamente significativa para todas as</p>
<p>E2997⁵⁷ – Estudo clínico randomizado e multicêntrico. Inclui pacientes virgens de tratamento, adultos com LLC progressiva classificados utilizando o critério do NCI. Comparação Fludarabina + Ciclofosfamida (600 mg/m² IV de ciclofosfamida no dia 1 e 20 mg/m²/dia de Fludarabina IV por 5 dias. Ambos durante um ciclo de 28 dias; 122 pacientes) e Fludarabina (25 mg/m² IV do dia 1 ao</p>		

<p>dia 5 de um ciclo de 28 dias; 113 pacientes). Ambos os tratamentos tiveram duração máxima de 6 ciclos.</p>	<p>Ofatumumabe+Clorambucil: HR: 0,28 (0,15 – 0,52)</p>	<p>demais comparações, ou seja, para os comparadores:</p>
<p>CALGB 9011²⁷ -Estudo clínico randomizado e prospectivo. Inclui pacientes virgens de tratamento, classificados como estágios III e IV da escala RAI e I e II se fossem sintomáticos. Comparação Fludarabina (25 mg/m²/dia por 5 dias IV a cada 28 dias; 179 pacientes), Clorambucil (40 mg/m²/dia no dia 1 a cada 28 dias; 193 pacientes) ou Fludarabina + Clorambucil (20 mg/m² de fludarabina por 5 dias e 20mg/m² 1 vez a cada 28 dias. Ambos administrados oralmente; 137 pacientes). Todos os tratamentos foram repetidos mensalmente, por no máximo 12 ciclos.</p>	<p>Bendamustina+Rituximabe: HR: 0,67 (0,31- 1,43)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Obinutuzumabe + Clorambucil ✓ Bendamustina ✓ Bendamustina+Rituximabe
<p>LRF CLL4⁵⁸ –Ensaio clínico randomizado. Incluiu pacientes virgens de tratamento de todas as idades, com classificação binet B, C e A com sintomas progressivos que precisavam de tratamento. Comparação Fludarabina (25 mg/m²/dia IV ou 40 mg/m²/dia por via oral por 5 dias;194 pacientes) Fludarabina + Ciclofosfamida (25 mg/m²/dia de Fludarabina e 250 mg/m²/dia de ciclofosfamida, ambos IV, por 3 dias ou 24 mg/m²/dia de Fludarabina e 150mg/m² de ciclofosfamida/ dia, ambos por via hora, por 5 dias; 196 pacientes) e Clorambucil (10 mg/m²/dia por 7 dias; 387 pacientes). Todos os tratamentos com Fludarabina e Ciclofosfamida foram feitos por 4 semanas até 6 ciclos de tratamento. Já o tratamento com Clorambucil foi dado até resposta máxima ou nos 12 cursos de tratamento.</p>	<p>SG Ibrutinibe x Clorambucil: HR: 0,16 (0,05 – 0,54) Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,40 (0,10 – 1,51) Bendamustina: HR: 0,21 (0,06 – 0,75) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,25 (0,06-0,92) Ofatumumabe+Clorambucil: HR: 0,18 (0,05- 0,65) Bendamustina+Rituximabe: HR: 0,25 (0,06 – 1,10)</p>	<p>SG Maior com ibrutinibe na comparação com as seguintes opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clorambucil ✓ Bendamustina ✓ Clorambucil+Rituximabe ✓ Ofatumumabe+Clorambucil <p>Resultado similar, sem diferença estatisticamente significativa para todas as demais comparações, ou seja, para os comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Obinutuzumabe + Clorambucil ✓ Bendamustina+Rituximabe
<p>CLL8⁵⁹ – Ensaio clínico randomizado, aberto (sem cegamento) e multicêntrico. Incluiu pacientes nunca tratados, diagnosticados com LLC confirmado imunofenotipicamente, em Binet estágio C, ou doença em estágios de Binet A ou B com o ativo confirmado. O tratamento consistiu em seis ciclos de 28 dias de fludarabina intravenosa (25 mg / m² por dia) e ciclofosfamida (250 mg / m² por dia) durante os primeiros 3 dias de cada ciclo de tratamento, associado a rituximabe na dose de 375 mg / m² no dia 0 do primeiro curso e 500 mg / m² no primeiro dia do segundo ao sexto ciclo de tratamento (408 pacientes) ou não (409 pacientes).</p>	<p>DAE Ibrutinibe x Clorambucil: 0,23 OR (0,15 – 0,63) Obinutuzumabe + Clorambucil: 0,31 OR (0,11 – 0,8) Clorambucil+Rituximabe: 0,65 OR (0,23-1,81) Ofatumumabe+Clorambucil: 0,31 OR (0,12 – 0,77) Bendamustina: 0,08 OR (0,02 – 0,27)</p>	<p>DAE Menor chance com ibrutinibe na comparação com as seguintes opções terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clorambucil ✓ Obinutuzumabe + Clorambucil ✓ Ofatumumabe+Clorambucil ✓ Bendamustina <p>Resultado similar, sem diferença estatisticamente significativa para a comparação com Clorambucil+Rituximabe</p>
<p>CLL5⁶⁰ -Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e randomizado. Incluiu pacientes virgens de tratamento, de 65 a 80 anos, com</p>	<p>IDOSOS (≥65 ANOS) SLP² Ibrutinibe x</p>	<p>IDOSOS (≥65 ANOS) SLP²</p>

<p>expectativa de vida acima de 6 meses e classificados com a escala Binet no estágio C e no estágio B se tiveram uma rápida progressão da doença ou sintomas evidenciados por linfonodos e órgãos aumentados, havendo sintomas graves. Os pacientes em estágios iniciais foram incluídos se tivessem sintomas de estágio B. Comparação Fludarabina (25 mg/m²/dia/30 minutos por 5 dias durante 6 ciclos de 28 dias de tratamento; 93 pacientes) e Clorambucil (dose inicial de 0.4 mg/kg BSI por via oral/dia no dia 1, com dose aumentada em 0.1 mg/kg BSI em cada curso de tratamento até 0.8 mg/kg BSI se o tratamento fosse bem tolerado, durante um período máximo de 24 ciclos de 14 dias cada; 100 pacientes)</p>	<p>Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,41 (0,19 – 0,89) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,19 (0,09-0,41) SG Ibrutinibe x Bendamustina: HR: 0,18 (0,05-0,67) DAE Ibrutinibe x Ofatumumabe+Clorambucil: 0,37 (OR: 0,12 – 0,84)</p>	<p>Maior com ibrutinibe nas duas comparações, com Obinutuzumabe + Clorambucil e Clorambucil+Rituximabe SG Maior com ibrutinibe DAE Menor chance com ibrutinibe</p>
<p>CLL1 EORTC⁶¹ – Estudo clínico multicêntrico, que incluiu 228 pacientes nunca tratados, com a doença já em estágio avançado. A doença avançada e / ou progressiva foi definida pelo escore de massa tumoral total (TTM) elevado (> 9) e / ou tempo de duplicação curto (DT) (<12 meses) e / ou insuficiência da medula óssea.</p>	<p><u>POPULAÇÃO SEM MUTAÇÃO IqVH</u> SLP² Ibrutinibe x Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,27 (0,04 – 1,68) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,11 (0,04 – 0,34)</p>	<p><u>POPULAÇÃO SEM MUTAÇÃO IqVH</u> SLP² Maior com ibrutinibe na comparação com Clorambucil+Rituximabe Sem diferença na comparação com Obinutuzumabe + Clorambucil</p>
<p>CLL10^{#20} – Estudo clínico randomizado, aberto, de não inferioridade. Incluiu pacientes virgens de tratamento sem depleção de 17p. Comparação de Rituximabe + Fludarabina + Ciclofosfamida (fludarabina 25 mg/m²/dia e ciclofosfamida 250 mg/m²/dia durante os 3 primeiros dias de cada ciclo. Rituximabe 375mg mg/m² nos dias 0 e 1 do primeiro ciclo e 500mg/m² no dia 1 dos ciclos 2-6; 282 pacientes) e Bendamustina + Rituximabe (Bendamustina 90 mg/m²/dia nos 2 primeiros dias de cada ciclo. Rituximabe 375mg mg/m² nos dias 0 e 1 do primeiro ciclo e 500mg/m² no dia 1 dos ciclos 2-6; 279 pacientes)</p>	<p><u>POPULAÇÃO SEM DEL17</u> SLP² Ibrutinibe x Obinutuzumabe + Clorambucil: HR: 0,35 (0,16- 0,75) Clorambucil+Rituximabe: HR: 0,20 (0,1-0,43)</p>	<p><u>POPULAÇÃO SEM DEL17</u> SLP² Maior com ibrutinibe na comparação com Obinutuzumabe + Clorambucil e Clorambucil+Rituximabe</p>
<p>RAY⁶³ - Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes virgens de tratamento, apresentando estágio B ou C da LLC e que possuem <75 anos. Comparação CHOP (Vincristina IV 1 mg/m² e doxorubicina IV 25 mg/m² no dia 1 + Ciclofosfamida 300 mg/m² e prednisona 40 mg/m², ambos por via oral dos dias 1 ao 5; 357 pacientes), CAP (Ciclofosfamida 750 mg/m² IV e doxorubicina 50 mg/m² IV no dia 1 + prednisona 40 mg/m² por via oral dos dias 1 ao 5; 240 pacientes) e FAMP (Fludarabine 25 mg/m²/ dia, por 5 dias IV; 341 pacientes). Todos os braços tiveram duração de 6 ciclos de 28 dias.</p>		

DAE=Descontinuação do tratamento devido a evento adverso; EAM = Evento Adverso a Medicamento; HR = *hazard ratio*; IC95%: *intervalo de confiança de 95%*; NR = Não reportado; OR = odds ratio (razão de chances); SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.

¹ Medida realizada por um comitê de revisores; ² Medida realizada pelos investigadores;

#Na revisão, foi incluído o resumo apresentado em congresso, com poucas informações disponíveis, a referência já é do artigo recentemente publicado

Quadro 5. Resultados para os desfechos relacionados a Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), para pacientes independentemente de tratamento prévio.

Revisão Sistemática	Características dos estudos primários incluídos na comparação referente ao Ibrutinibe	Resultados	Interpretação
<p>Zhang 2016⁴⁷ Resumo apresentado no encontro anual da <i>American Society of Hematology</i>. A metanálise incluiu três ensaios clínicos, agrupando os resultados entre os pacientes que usaram ou não Ibrutinibe, independentemente associação com outros fármacos e do paciente ter sido ou não previamente tratado.</p>	<p>RESONATE³⁴ - Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes com doença não refratária ao tratamento, que podiam ter recebido 1 tratamento prévio e com diferentes níveis de gravidade da LLC, pacientes para os quais a terapia com análogo de purina fosse inapropriado (devido ao curto intervalo livre de progressão após quimioimunoterapia ou doenças coexistentes, idade ≥ 70 ou del 17p). Em uma mediana de 16 meses de acompanhamento, 61% dos pacientes com ofatumumabe haviam passado para o braço de Ibrutinibe o que pode resultar em subestimação do benefício de sobrevida real do Ibrutinibe. Comparação de Ibrutinibe (420mg/dia; 195 pacientes) x Ofatumumabe (300 mg na semana 1, seguido por uma dose de 2000 mg por semana durante 7 semanas e depois a cada 4 semanas durante 16 semanas; 196 pacientes) Número de pacientes randomizados: 391; Número de perdas de seguimento: 103 (26,3%)</p>	<p>Diarreia de qualquer gravidade RR = 2,1 (IC95%: 1,43-3,17)</p>	<p>2,1 vezes mais frequente no grupo ibrutinibe - resultado estatisticamente significativo</p>
		<p>Febre RR = 1,265 (IC95%: 1,01-1,58)</p>	<p>Sem diferença entre os grupos comparados</p>
	<p>RESONATE-2⁵⁰ - Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, aberto (sem cegamento). Incluiu pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina (idosos apresentando comorbidades). Excluiu pacientes com del 17. Comparação de Ibrutinibe (420mg/dia; 136 pacientes) x Clorambucil (0.5 mg/Kg nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias, que poderia ser aumentado para 0,8 mg/Kg se não houvesse níveis tóxicos intoleráveis; 133 pacientes).</p>	<p>Artralgia RR = 1,863 (IC95%: 1,10-3,15)</p>	<p>1,8 vezes mais frequente no grupo ibrutinibe - resultado estatisticamente significativo</p>
	<p>HELIOS⁴⁸ Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego. Incluiu pacientes adultos, com doença linfonodal mensurável (> 1,5 cm) por tomografia computadorizada, e tinham doença recidivante ou refratária após uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica consistindo de pelo menos dois ciclos de um regime contendo quimioterapia, um status de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0-1 e função adequada da medula óssea, fígado e rim.</p>	<p>Anemia RR = 0,955 (IC95%: 0,69-1,31)</p>	<p>Sem diferença entre os grupos comparados</p>
	<p>Comparação de Bendamustina+Rituximabe ((bendamustina: 70 mg / m (2) por via intravenosa nos dias 2-3 no ciclo 1 e dias 1-2 em ciclos 2-6; rituximabe: 375 mg / m (2) no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m (2) no dia 1 dos ciclos 2-6 por um máximo de seis ciclos) + Placebo ou Ibrutinibe (420mg/dia) Número de pacientes randomizados: 578; Número de perdas de seguimento: 275 (47,6%)</p>	<p>Neutropenia RR = 1,048 (IC95%: 0,76-1,44)</p>	<p>Sem diferença entre os grupos comparados</p>

		Fadiga RR = 0,897 (IC95%: 0,746-1,078)	Sem diferença entre os grupos comparados
		Náusea RR = 0,951 (IC95%: 0,600-1,506)	Sem diferença entre os grupos comparados
		IC95%: intervalo de confiança 95%; RR: risco relativo.	

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

O **Quadro 6** mostra o resultado da avaliação da qualidade metodológica das RS incluídas nessa revisão.

Quadro 6. Qualidade das Revisões Sistemáticas incluídas nesse Parecer Técnico-Científico, segundo AMSTAR-2³⁷.

Questão do AMSTAR-2	Pula, 2018 ⁴⁵	Xu, 2018 ²⁴	Sorensen, 2017 ⁴⁶	Zhang 2016 ⁴⁷
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Não
2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Parcial	Não	Não	Não
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não	Não	Não	Não
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Parcial	Sim	Não
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Não	Não
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Não	Não
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Parcial	Parcial	Parcial	Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcial	Sim	Parcial	Não
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Não	Não	Não
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Não	Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Sim	Sim	Não
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não	Não	Não
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Não
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Não
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Não
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
RESULTADO	Alta	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Considerações gerais relacionadas à eficácia

Pacientes previamente tratados (recidiva ou refratários)

Os desfechos relacionados à eficácia do ibrutinibe foram avaliados por duas RS. Tanto na RS de alta qualidade metodológica, conduzida por Pula e colaboradores⁴⁵, quanto na comparação indireta realizada por Sorensen e colaboradores⁴⁶, com qualidade considerada criticamente baixa, alguns aspectos devem ser destacados. Se na RS de Pula 2018⁴⁵ os dados foram agrupados entre quem usou ibrutinibe (independentemente se em monoterapia ou associação com outros medicamentos) e quem não o usou (independentemente do comparador); na revisão de Sorensen 2017⁴⁶, os resultados foram agrupados entre quem usou apenas Ibrutinibe ou ofatumumabe, o que resultou em aumento apenas do número de pacientes considerados no grupo do ofatumumabe.

É compreensível que sejam realizados esses agrupamentos devido à escassez de estudos primários com o ibrutinibe, mas o resultado deve ser analisado com cautela. De qualquer forma, em ambas as RS incluídas, o ibrutinibe demonstrou melhores resultados tanto para a SLP quanto para a SG. Na RS de melhor qualidade, esse resultado foi de redução de risco de 79% para que o paciente tivesse progressão da doença e de 46% no risco de morte, comparado às alternativas terapêuticas avaliadas.

É possível afirmar que a RS de Pula 2018⁴⁵ tem como principal destaque o fato de, após realizar busca abrangente da literatura, incluir os dois ensaios clínicos com resultados disponíveis sobre a eficácia do Ibrutinibe: RESONATE³⁴ e HELIOS⁴⁸ e que a revisão de Sorensen 2017⁴⁶ agrega pouco ao rediscutir os resultados do estudo HELIOS⁴⁸, ainda que tenha apresentado resultados para o subgrupo de pacientes mais graves. Tanto o RESONATE³⁴ quanto o HELIOS⁴⁸ foram ensaios clínicos abertos, sem cegamento. Enquanto no RESONATE³⁴ foram incluídos pacientes com diferentes características (não necessariamente refratários ao tratamento e variada gravidade do quadro clínico), no HELIOS⁴⁸ foram incluídos apenas pacientes mais graves

e refratários ao tratamento. Ambos os estudos (RESONATE³⁴ e HELIOS⁴⁸) foram considerados de baixo risco de viés por Pula 2018⁶⁴.

No RESONATE³⁴, o resultado favorável ao ibrutinibe em relação a SLP e SG foi demonstrado independentemente do número de tratamentos prévios e idade do paciente, o que resultou na oferta de ibrutinibe também aos pacientes do grupo controle (ofatumumabe) após uma mediana de 16 meses de acompanhamento. A duração mediana não foi atingida no grupo ibrutinibe (com uma taxa de SLP de 88% aos 6 meses do ensaio clínico). Chama a atenção o comparador nesse ensaio clínico pois o ofatumumabe em monoterapia não é considerado o tratamento de segunda e terceira linha de tratamento da LLC em nenhum dos guias de prática clínica^{11,21}. No entanto, os demais medicamentos apresentam pior perfil de segurança e os resultados de efetividade foram tão expressivos que, provavelmente, as conclusões seriam semelhantes³².

Em 2019, novos resultados do acompanhamento de longo prazo dos pacientes do RESONATE foram publicados, demonstrando que os resultados da superioridade do ibrutinibe foram mantidos, embora com redução da magnitude em relação ao valor observado antes do *crossover* (passagem dos pacientes em uso de ofatumumabe para o tratamento com ibrutinibe) – SLP igual a HR 0,133 (0,099-0,178) e SG HR 0,591 (0,378 – 0,926). Os benefícios foram observados independentemente de fatores de risco de base dos pacientes, embora alguns subgrupos apresentem tendência de menor tempo de PFS (pacientes com 2 ou mais tratamentos anteriores e aqueles com mutações TP53 ou SF3B1)⁶⁵.

No estudo HELIOS⁴⁸, foi avaliada a combinação entre Bendamustina+Rituximabe com ibrutinibe ou Placebo em um ensaio clínico randomizado, duplo cego. Também apresentou resultados favoráveis ao grupo que usou o ibrutinibe, o que deu suporte a sua aprovação de registro nos Estados Unidos e União Europeia para pacientes com LLC recidivante ou refratária ou LLCP⁶⁶. Em um acompanhamento mediano de 17 meses, a SLP foi maior no grupo ibrutinibe (não atingido) comparado com o grupo placebo (13,3 meses), resultando em HR= 0,203 (0,150 – 2,276). A SG após 18 meses foi de 79% (73–83) no grupo do ibrutinibe e de 24% (18–31) no grupo placebo,

resultando em HR= 0,203 (0,1550-0,26)⁴⁸. Também para o estudo HELIOS foram publicados resultados do acompanhamento de longo prazo dos pacientes, em 2019⁶⁶. Com um tempo de acompanhamento médio de 34,8 meses, foi possível observar que a SLP foi significativamente maior com ibrutinibe (não atingido) comparado ao grupo recebendo placebo (14,3 meses), resultando em HR 0,206 (0,159–0,265). Em ambos os braços do estudo, a mediana da SG não foi alcançada, embora tenha sido significativamente maior para os pacientes em uso de ibrutinibe (HR 0,652; 0,454-0,935)⁶⁶. Cabe a ressalva de que nesse estudo não foram incluídos pacientes com depleção do cromossomo 17⁴⁸.

Não foram descritos resultados para a qualidade de vida nas RS analisadas nesse PTC. Em publicação recente foram descritos os resultados do estudo RESONATE, para qualidade de vida dos pacientes acompanhados. Na semana 24, foi observado que uma maior proporção de pacientes apresentou melhora significativa da qualidade de vida relacionada a saúde, mensurada pelo questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30), com maior aumento no escore que mensura o estado global de saúde (média da mudança entre o resultado no início do estudo e semana 24: 9,0 com ibrutinibe vs 5,8 com ofatumumabe)⁶⁷. No entanto, considerando-se o limiar para melhora clinicamente significativa, apenas a dispneia apresentou melhora com o uso de ibrutinibe (média da mudança entre o resultado no início do estudo e semana 24: 11,0) e perda de apetite com ofatumumabe (média da mudança entre o resultado no início do estudo e semana 24: 13,0)⁶⁷.

Tanto nas RS quando nos estudos primários e seus resultados de acompanhamento a longo prazo, foi demonstrada a superioridade do ibrutinibe em redução do risco de progressão da doença e/ou morte, em pelo menos 30% no pior dos cenários – redução de risco de morte no acompanhamento de longo prazo do estudo HELIOS⁶⁶. Nota-se que há apenas um ensaio clínico duplo cego, comparando um grupo de pacientes com ibrutinibe ou placebo em associação a Bendamustina+Rituximabe, um dos tratamentos de escolha para pacientes em recidiva ou refratários, o estudo HELIOS⁴⁸. O RESONATE compara o ibrutinibe a uma opção

terapêutica não empregada rotineiramente no tratamento da maioria dos pacientes com LLC³⁴.

Esquemas de quimioimunoterapia como bendamustina e rituximabe (BR) ou fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) são eficazes em pacientes com LLC recidivante / refratária, mas seu uso é frequentemente limitado pela tolerabilidade do paciente²³. Os resultados favoráveis ao ibrutinibe levam a conclusão de que esse fármaco pode ser considerado como opção terapêutica para pacientes na segunda ou terceira linha de tratamento, sobretudo para pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina, apesar da escassez de ensaios clínicos.

Pacientes não tratados previamente

Para primeira linha de tratamento de pacientes com LLC, foi identificada apenas uma comparação indireta conduzida por Xu e colaboradores, avaliada como uma RS de qualidade criticamente baixa²⁴. Incluiu quinze ensaios clínicos, mas como não avaliou o risco de viés dos mesmos, as conclusões a partir de seus resultados devem ser cautelosas.

Para a população em geral, a SLP foi maior para o Ibrutinibe quando comparado a monoterapia com clorambucil ou fludarabina, e associações do clorambucil com fludarabina, rituximabe ou ofatumumabe – o que seria esperado, e esses não são comparadores apropriados já que não são recomendados como primeira escolha no tratamento de LLC²². Por outro lado, os resultados não foram significativos para os esquemas que incluíam a bendamustina (tanto em monoterapia quanto associada ao rituximabe), obinutuzumabe+clorambucil e ao esquema terapêutico mais comumente recomendado (fludarabina+clorambucil+rituximabe – FCR)²⁴. Os resultados foram semelhantes para a SG, com a diferença que o Ibrutinibe apresentou melhores resultados também na comparação com FCR e ofatumumabe e clorambucil). A magnitude do efeito foi grande sempre que o resultado foi estatisticamente significativo²⁴ mas é importante ter em mente que se trata de comparações indiretas e que os resultados referentes ao Ibrutinibe vieram

exclusivamente do ensaio clínico RESONATE-2⁵⁰, incluindo apenas pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina.

Para pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina, população semelhante a do estudo RESONATE-2⁵⁰, o ibrutinibe apresentou melhor resultado quando comparado a clorambucil em monoterapia e quando associado ao rituximabe ou ofatumumabe tanto em relação a PFS quanto a OS. Por outro lado, apresentou resultados semelhantes aos esquemas terapêuticos obituzumabe+clorambucil e bendamustina+rituximabe em ambos os desfechos de eficácia avaliados (SLP e SG)²⁴.

Na RS conduzida por Xu e colaboradores, não foi avaliada a qualidade de vida²⁴. Somente o ensaio clínico RESONATE-2 avaliou o ibrutinibe no tratamento de pacientes não tratados previamente, nesse estudo uma maior proporção de pacientes apresentou melhora clinicamente significativa na qualidade de vida - escore no estado de saúde global do *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) – 60% com ibrutinibe vs 48% com clorambucil (p= 0,045)⁶⁸.

Os resultados da única RS provêm de uma comparação indireta e não foi avaliado o risco de viés dos estudos primários incluídos na análise²⁴. Os resultados da RS sugerem que a bendamustina+rituximabe seria uma opção terapêutica tão eficaz quanto o ibrutinibe para pacientes não tratado previamente²⁴. Chama a atenção que embora recomende-se o ibrutinibe como uma alternativa terapêutica importante para pacientes com deleção do cromossomo 17 e/ou mutação do TP53, os pacientes com essa deleção foram excluídos do estudo RESONATE-2⁵⁰.

Dessa forma, o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes ainda seria bendamustina e rituximabe (BR) ou fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) e o ibrutinibe deveria ser considerado uma opção terapêutica para os pacientes inelegíveis aos demais tratamentos. O ibrutinibe deveria ser considerado como terapia de escolha para pacientes que apresentem depleção do cromossomo 17 e/ou mutação TP53, tal qual recomenda a Sociedade Britânica de Hematologia²² e o *pan-Canadian*

*Oncology Drug Review*⁶⁹, devido a tendência de que o tratamento seja refratário com fludarabina e resultados da fase II do estudo RESONATE-2⁶⁹.

Considerações gerais relacionadas à segurança

Somente duas RS abordaram aspectos relacionados a Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) com o ibrutinibe^{24,47}. Na revisão sistemática conduzida por Xu 2018, foi avaliada a descontinuação do tratamento devido a EAM (DAE)²⁴ enquanto na revisão de Zhang 2016 avaliou-se a ocorrência de alguns EAM (diarreia de qualquer gravidade, pirexia, artralgia, anemia, neutropenia e fadiga)⁴⁷.

A chance de DAE foi menor para o ibrutinibe comparado a bendamustina (-92%) e à associação Fludarabina+Clorambucil+Rituximabe (-79%), e sem diferença estatisticamente significativa para as demais comparações. Entre pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina, a chance foi menor para o ibrutinibe comparado a clorambucil (-77%), obitunuzumabe+clorambucil (-69%), ofatumumabe+clorambucil (-69%) e bendamustina (-92%). Mas os resultados precisam ser analisados cautelosamente porque essa revisão apresenta qualidade criticamente baixa e o risco de viés dos ensaios clínicos incluídos não foi avaliado, além de apresentar dados de uma comparação indireta.

A revisão de Zhang 2016 também apresenta qualidade criticamente baixa e agrupa os resultados para pacientes previamente tratados ou não e independentemente do comparador⁴⁷. O ibrutinibe apresentou maior risco para diarreia de qualquer gravidade, pirexia, artralgia⁴⁷. Essa revisão incluiu resultados dos três ensaios clínicos que avaliaram o uso do ibrutinibe em pacientes previamente tratados (RESONATE⁴⁸ e HELIOS³⁴) ou não (RESONATE-2⁶⁹). Nos estudos primários, outros EAM chamaram a atenção como a ocorrência de fibrilação atrial (FA) e hemorragia.

Para pacientes sem tratamento prévio, no estudo RESONATE-2, a FA ocorreu em 8 (6%) pacientes em uso de ibrutinibe nos primeiros 6 meses de tratamento enquanto foi observado apenas 1 caso entre aqueles que usaram clorambucil⁵⁰. Também ocorreu 6 casos de hemorragia grave (definida como

hemorragia grave ou de grau 3 ou superior ou hemorragia do sistema nervoso de qualquer grau) entre pacientes em uso do ibrutinibe⁵⁰. Apesar dos EAM, a maioria dos pacientes (87%) continuavam o tratamento com ibrutinibe após um acompanhamento médio de 1,5 anos⁶⁸.

Para pacientes previamente tratados, no estudo RESONATE, EAM graves (grau 3 ou superior) ocorreram com mais frequência no grupo do ibrutinibe comparado ao ofatumumabe, incluindo diarreia (4% vs. 2%) e fibrilação atrial (3% vs. 0%). Mortes relacionadas a EAM ocorreram em 6% dos pacientes em uso de ibrutinibe vs 8% entre aqueles que receberam ofatumumabe. A descontinuação do tratamento devido a EAM foi semelhante entre os grupos (4%), principalmente devido a infecções. A maioria dos EAM foram passíveis de manejo⁴⁸. Eventos adversos relacionados ao sangramento de qualquer grau (mais comumente, petéquias e incluindo equimoses) também foram mais comuns no grupo ibrutinibe do que no grupo do ofatumumabe (44% vs. 12%). Hemorragia grave (qualquer evento hemorrágico de grau 3 ou superior ou que resultou em transfusão de hemácias ou hospitalização) ocorreu em dois pacientes (1%) no grupo ibrutinibe e três pacientes (2%) no grupo do ofatumumabe⁴⁸.

No estudo HELIOS, 7 (28%) pacientes em uso de bendamustina+rituximabe+ibrutinibe e 2 (9%) pacientes no grupo em uso de bendamustina+rituximabe+placebo desenvolveram FA ou flutter atrial durante o estudo. A maioria dos eventos de fibrilação atrial foi grau 1–2 e nenhum foi fatal³⁴. Cabe lembrar que os pacientes eram idosos nesse estudo e inelegíveis ao tratamento com fludarabina; 25 pacientes no grupo ibrutinibe já apresentavam histórico de FA ou flutter atrial no início do estudo; sete (32%) desses tiveram o tratamento suspenso e reiniciado sem novos episódios de FA³⁴. A ocorrência de hemorragia grave (grau ≥ 3 ou hemorragia do sistema nervoso central) foi mais frequente no grupo do ibrutinibe (11 (4%) no grupo do ibrutinibe vs 5 (2%) no grupo do placebo); e dois pacientes em uso de ibrutinibe descontinuaram o tratamento devido a esse evento³⁴.

Apesar da maior frequência de fibrilação atrial e hemorragia grave entre pacientes em uso de ibrutinibe nos ensaios clínicos RESONATE, HELIOS e RESONATE-2, revisões sistemáticas recentemente publicadas e não

incluídas nesse PTC por incluir também estudos primários que avaliaram a ocorrência desses EAM em pacientes com outras doenças além de LLC e LLCP, demonstraram que a prevalência desses eventos tende a diminuir ao longo do tempo e que, quando os valores são corrigidos pela exposição, o perfil de segurança tende a ser favorável ao ibrutinibe^{39,41,42}. A exceção seria para o desenvolvimento de hipertensão³⁹.

Os EAM mais relevantes do ibrutinibe incluem diarreia, risco aumentado de fibrilação atrial, hemorragia e hipertensão^{34,39,41,42,48,69}. De modo geral são passíveis de manejo clínico e tendem a ser menos frequentes ao longo do tempo, portanto, ainda que clinicamente relevantes não inviabilizam o uso do ibrutinibe no tratamento da LLC e LLCP.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

O ibrutinibe não foi avaliado pela CONITEC para tratamento de LLC em primeira linha ou como alternativa terapêutica. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido) recomenda o ibrutinibe para tratamento de adultos que tenham sido previamente tratados ou apresentem deleção 17p ou mutação TP53 e para os quais a quimioimunoterapia não seja adequada⁷⁰. O NICE não recomendou o ibrutinibe como primeira linha de tratamento de LLC⁷⁰.

No Canadá, o *pan-Canadian Oncology Drug Review* recomenda o ibrutinibe como primeira opção terapêutica no tratamento de pacientes com deleção 17p ou mutação TP53 devido a baixa resposta ao tratamento com fludarabina ou pacientes cujo quadro clínico resulte em inelegibilidade ao tratamento com fludarabina (idosos, com comorbidades, principalmente)⁷¹. Já para pacientes previamente tratados, o ibrutinibe é recomendado como opção terapêutica para pacientes inelegíveis para novo tratamento com fludarabina com a ressalva de que o preço deveria ser negociado para garantir a custo-efetividade do tratamento³².

CONCLUSÕES

A recomendação para o uso de ibrutinibe para pacientes não tratados previamente é fraca a favor. Para pacientes não tratados e que apresentem

deleção do cromossomo 17, mutação TP53, a recomendação é forte a favor devido a pobre resposta desses pacientes às demais opções terapêuticas.

Para pacientes previamente tratados, a recomendação é fraca a favor do ibrutinibe se o paciente tiver condições que possibilitem o uso das demais opções terapêuticas, sobretudo esquemas terapêuticos incluindo fludarabina. Para pacientes previamente tratados que apresentem deleção do cromossomo 17, mutação TP53, ou inelegibilidade para o tratamento com fludarabina, a recomendação é forte a favor.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.).
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*; 318.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos*. 4th ed. 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. ESMO Guidelines Committee. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta, 2017.
6. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 12–20.
7. Kuss BJ, Tam CS. Management of high risk chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients in Australia. *Intern Med J* 2017; 47: 5–10.

8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
9. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 326–62.
10. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4648–56.
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v78–v84.
12. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2018; 7: 421–441.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7–34.
14. Estatística para Leucemia Linfóide Crônica (LLC), <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-leucemia-linfoide-cronica-llc/7929/326/>.
15. Exames para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Crônica.
16. Malavasi F, Deaglio S, Damle R, et al. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood* 2011; 118: 3470 LP-3478.
17. Parikh SA, Strati P, Tsang M, et al. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127: 1752–1760.
18. Vasconcelos Y. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2005; 27: 253–256.

19. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015; 526: 525–30.
20. Zenz T, Benner A, Döhner H, et al. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle* 2008; 7: 3810–4.
21. ESMO Guidelines Committee. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
22. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2018; 182: 344–359.
23. Stilgenbauer S, Furman RR, Zent CS. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2015; 164–75.
24. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2018; 7: 421–441.
25. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124: 49–62.
26. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 49–56.
27. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750–7.
28. Molica S. Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of the German CLL8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1333–40.
29. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil

- as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1236–41.
30. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1947–50.
 31. Barnes JI, Divi V, Begaye A, et al. Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p. *Blood Adv* 2018; 2: 1946–1956.
 32. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia (previously treated), <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-cll-sll-fn-rec.pdf> (2015).
 33. Yang F, Kumar A, Rojanasart S, et al. Cost-Effectiveness of Ibrutinib and Rituximab for the Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in China. *Value Heal* 2018; 21: S31.
 34. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213–223.
 35. Klasco RK. Thomson MICROMEDEX, <http://www.thomsonhc.com>.
 36. Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 38022–38043.
 37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; j4008.
 38. Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0211228.
 39. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell

- Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 648–657.e15.
40. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2018; 100: 325–334.
 41. Caron F, Leong DP, Hillis C, et al. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2017; 1: 772–778.
 42. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 128: 138–40.
 43. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, et al. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2018; 1–6.
 44. Juliette Thompson, Bibby M, Gara A, et al. A systematic literature review of randomized controlled trials for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2016; 101: 440–441.
 45. Puła A, Stawiski K, Braun M, et al. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1084–1094.
 46. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician’s Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther* 2017; 39: 178–189.e5.
 47. Zhang S, Sanchez L, Liu J, et al. Ibrutinib for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood*; 128,

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614265635> (2016).

48. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200–211.
49. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, et al. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 2037–46.
50. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425–2437.
51. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385: 1873–83.
52. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
53. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159: 67–77.
54. Michallet A-S, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103: 698–706.

55. Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M, et al. Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 2769–77.
56. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–91.
57. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; 25: 793–8.
58. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2007; 370: 230–239.
59. Cramer P, Fink A-M, Busch R, et al. Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1821–2.
60. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–91.
61. Jaksic B, Brugiatelli M, Suci S, et al. Fludarabine versus high-dose continuous chlorambucil in untreated patients with B-CLL: results of CLL1 EORTC randomized trial. *Hematol Cell Ther* 2000; 42: 97.
62. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label,

- randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–942.
63. Leparrier M. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98: 2319–2325.
 64. Pula A, Stawiski K, Braun M, et al. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1084–1094.
 65. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE™ phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab. *Blood* 2019; blood-2018-08-870238.
 66. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019; 33: 969–980.
 67. Mato AR, Schuster SJ, Lamanna N, et al. A phase 2 study to assess the safety and efficacy of umbralisib (TGR-1202) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who are intolerant to prior BTK or PI3K delta inhibitor therapy. *HemaSphere* 2018; 2: 352.
 68. Ghia P, Tedeschi A, Barr PM, et al. Improvement in quality of life and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) CLL : results from the randomized phase 3 study of ibrutinib (IBR) versus chlorambucil (CLB) (resonate-2™). *Haematologica* 2016; 101: 55–56.
 69. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 169–76.
 70. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation,

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/documents/html-content-3>
(2016).

71. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated),
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_cgr.pdf (2016).

ANEXO A

Estratégias de busca para as bases de dados

CDSR	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphoid] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees #3 ibrutinib #4 PCI 32765 #5 ((#1 OR #2) AND (#3 OR #4))
DARE	((ibrutinib)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT)) IN DARE
MEDLINE	(((((("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh])) OR small cell lymphocytic lymphoma)))) AND (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR ibrutinib)))
Embase	('chronic lymphatic leukemia'/mj OR 'b cell lymphoma'/mj OR 'mantle cell lymphoma'/mj) AND ('ibrutinib'/exp)
LILACS	Ibrutinib

ANEXO B

Fluxograma apresentando os resultados do processo de elegibilidade.

